

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-114757

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月6日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 243/38		C 0 7 D 243/38	
A 6 1 K 31/55	ABA	A 6 1 K 31/55	ABA
	ABG		ABG
	ABJ		ABJ
	ABX		ABX

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-269649

(22) 出願日 平成8年(1996)10月11日

(71) 出願人 000182432

首藤 紘一

東京都杉並区下高井戸5-9-18

(72) 発明者 首藤 紘一

東京都杉並区下高井戸5-9-18

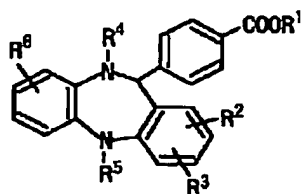
(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

(54) 【発明の名称】 レチノイドアンタゴニスト

(57) 【要約】

【解決手段】 式 (R<sup>1</sup> はH 又はC<sub>1-6</sub> アルキルを示し; R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> はH 又はC<sub>1-6</sub> アルキル、又はR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> が一緒になってシクロアルキル環を示し; R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> はH 又はC<sub>1-6</sub> アルキルを示し; R<sup>6</sup> はH、C<sub>1-6</sub> アルキル、ニトロなどを示す) で表される、4H-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ[b,e]ジアゼピン-10-イル] 安息香酸などの化合物。

【化1】

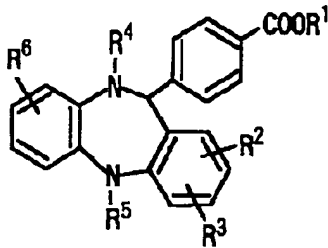


【効果】 核内レセプターに結合して生理活性を発現する物質 (例えばレチノイン酸) に対してアンタゴニストとして作用し、癌、糖尿病などの疾患の治療のための医薬として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式：

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともにC<sub>1-4</sub>アルキル基を有することもある5又は6員のシクロアルキル環を示し；R<sup>4</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示す)で表される化合物及びその塩。

【請求項2】 4H-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ[b,e]ジアゼピン-10-イル]安息香酸(HX711)である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理活性を発現する物質に対してアンタゴニストとして作用する請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】 請求項1又は2に記載の化合物からなるレチノイドアンタゴニスト。

【請求項5】 請求項1又は2に記載の化合物を有効成分として含む医薬。

【請求項6】 ビタミンA過剰症又は癌の治療及び／又は予防に用いる請求項5に記載の医薬。

【請求項7】 核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の治療及び／又は予防に用いる請求項5に記載の医薬。

【請求項8】 該疾患が、糖尿病、動脈硬化症、骨疾患、リウマチ、及び免疫性疾患からなる群から選ばれる請求項7に記載の医薬。

【請求項9】 核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の調節剤として用いる請求項7又は8に記載の医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規化合物に関するものであり、レチノイン酸やレチノイン酸様の生理活性を有する化合物(レチノイド)のアンタゴニストとして作用する新規化合物に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】レチノイン酸(ビタミンA酸)はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理活性を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭61-22047号公報や特開昭61-76440号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182)に記載の化合物なども、同様な生理活性を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

【0003】例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー(Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988)に属するレチノイン酸レセプター(RAR)にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている(Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp.444-450, 1987)。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物(例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など)も、レチノイン酸と同様にRARに結合して生理活性を発揮することが示唆されている(Hashimoto, Y., Cell Struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990を参照)。これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。

【0004】また、レチノイン酸の生理活性の発現については、レチノイン酸レセプターX(RXR)の存在が証明されている。レチノイン酸レセプターXは、レチノイン酸レセプター(RAR)と二量体を形成し、遺伝子の転写を惹起ないし抑制して、レチノイン酸の生理活性の発現を調節していることが明らかにされた(Mange Isdorf, D.J., et al., Nature, 345, pp.224-229)。さらに、レチノイン酸レセプターX(RXR)は、レチノイン酸レセプター(RAR)のほか、活性ビタミンD<sub>3</sub>の核内レセプターや、脂肪代謝に関与するといわれるPPAR及びその他のレセプター類に対して結合して、これらのレセプターに結合するビタミンD<sub>3</sub>やチロキシンなどの生理活性物質の作用の発現を制御することが明らかにされている(Mange Isdorf, D.J., et al., The Retinoids, 2nd Ed., Raven Press, pp.319-350, 1994)。

【0005】一方、レチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物が知られている(Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp.1508-1517, 1994)。この

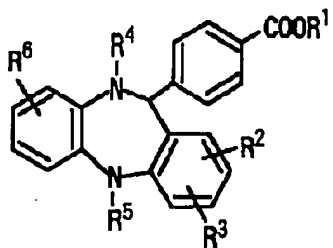
刊行物には、例えば、4-(5H-7,8,9,10-テトラヒドロ-5,7,7,10,10-ペンタメチルベンゾ[e]ナフト[2,3-b][1,4]ジアゼピン-13-イル)安息香酸などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。また、本発明者により、4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸などの化合物が、レチノイド・アンタゴニストとして見出されている(特願平7-255912号明細書)。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決すべき手段】本発明の課題は、レチノイン酸などのレチノイドのアンタゴニストとして作用する化合物を提供することにある。本発明者は、下記の一般式で示される化合物が、レチノイン酸レセプターX(RXR)に結合してレチノイドの生理活性の発現を顕著に抑制することを見いだした。また、本発明者は、該化合物が核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理活性を発現する種々の物質、例えばビタミンD<sub>3</sub>やチロキシンなどに対して作用の抑制剤として作用し、これらのレセプターが関与する生物活性を制御できることを見いだした。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0007】すなわち本発明は、下記の式(I)：

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともにC<sub>1-4</sub>アルキル基を有することもある5又は6員のシクロアルキル環を示し；R<sup>4</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示す)で表される化合物及びその塩を提供するものである。この発明の好ましい態様として、4H-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ[b,e]ジアゼピン-10-イル]安息香酸(HX711)が提供される。

【0008】また、本発明の別の態様によれば、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理活性を発現する物質に対してアンタゴニストとして作用する上記化合物；上記化合物からなるレチノイドアンタゴニスト；上記化合物を有効成分として

含む医薬；ビタミンA過剰症又は癌の治療及び／又は予防に用いる上記医薬；核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の治療及び／又は予防に用いる上記医薬；該疾患が、糖尿病、動脈硬化症、骨疾患、リウマチ、及び免疫性疾患からなる群から選ばれる上記医薬；並びに、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の調節剤として用いる上記医薬が提供される。

#### 10 【0009】

【発明の実施の形態】上記一般式(I)において、R<sup>1</sup>は水素原子又は直鎖若しくは分枝鎖のC<sub>1-6</sub>(炭素数1ないし6の)アルキル基を示す。アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができ、好ましくはメチル基を用いることができる。R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に水素原子又は直鎖若しくは分枝鎖のC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す。アルキル基としては、例えば上記に例示したものを用いることができるが、好ましくは、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などを用いることができる。

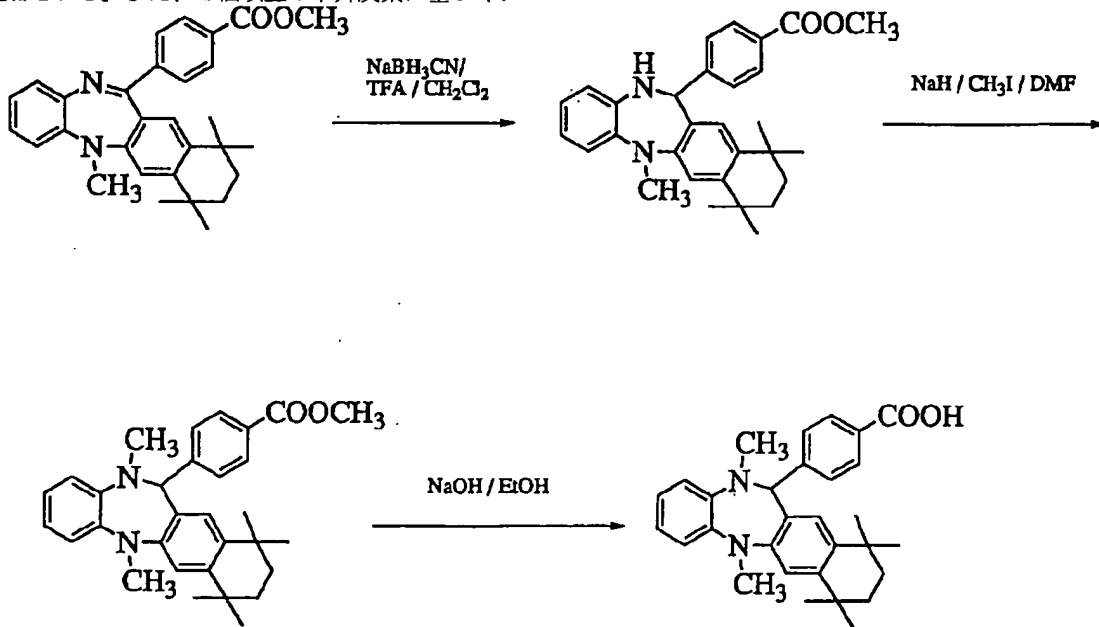
【0010】また、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になって、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ結合するフェニル環上の2個の炭素原子とともに、5又は6員のシクロアルキル環を形成することができる。該シクロアルキル環は1個または2個以上のC<sub>1-4</sub>アルキル基を有していてもよく、例えば、2~4個のメチル基、好ましくは4個のメチル基を有していてもよい。例えば、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が置換するフェニル環とR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環、5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環、又は5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の置換位置は特に限定されず、それぞれ独立に任意の位置に置換することができる。例えば、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が置換するフェニル基上において、R<sup>5</sup>の結合する窒素原子に対してR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれパラ位及びメタ位であることが好ましい。

【0011】R<sup>4</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す。これらの置換基においてC<sub>1-6</sub>アルキル基としては上記に例示したものをを用いることができる。例えば、R<sup>5</sup>として、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基などを用いることができる。R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示す。C<sub>1-6</sub>アルキル基としては上記に例示したものをを用いることができ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、好ましくはメトキシ基を用いることができる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。R<sup>6</sup>

の位置は特に限定されず、フェニル環上の任意の位置に置換することができる。例えば、R<sup>6</sup>が置換するフェニル基において、R<sup>4</sup>が結合した窒素原子に対してメタ位にニトロ基などのR<sup>6</sup>が置換していることが好ましい。

【0012】本発明の化合物には、酸付加塩または塩基付加塩が含まれる。酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩はR<sup>4</sup>が水素原子を示す場合に形成され、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを用いることができる。

【0013】本発明の化合物は、R<sup>4</sup>が結合した窒素原子に隣接する1個の不斉炭素有しており、また、置換基の種類に応じて、さらに1個または2個以上の不斉炭素有する場合があるが、このような1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学的に純粋な形態の任意の異性体、光学異性体の任意の混合物、及びラセミ体は本発明の範囲に含まれる。また、2個以上の不斉炭素に基づくジ



【0016】本発明の化合物は、レチノイン酸レセプター(RAR)とともに二量体を形成するレチノイン酸レセプターX(RXR)に結合し、レチノイン酸などのレチノイドの生理活性の発現を調節する作用を有している。本発明の化合物をレチノイドと共存させた場合には、レチノイドの生理活性(代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など)が顕著に抑制される。従って、本発明の化合物は、生体中のビタミンAの過剰による内因的なビタミンA過剰症、あるいは、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又

アステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物なども本発明の範囲に含まれる。さらに、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。

【0014】上記一般式(I)で示される本発明の化合物の好ましい例として、4H-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ[b,e]ジアゼピン-10-イル]安息香酸(HX711)、及びその低級アルキルエステル(例えばメチルエステル)を挙げることができる。上記HX711について、代表的な製造方法を以下のスキームに示すが、本発明の化合物及びその製造方法は、これらのスキームに示されたものに限定されることはない。なお、本明細書の実施例には、下記スキームに従う本発明の化合物の製造方法が詳細に説明されているので、これらの方法に示された出発原料や試薬、並びに反応条件などを適宜修飾ないし改変することにより、本発明の範囲に含まれる化合物がいずれも製造可能であることは容易に理解されよう。

【0015】

【化3】

は癌の予防・治療のために投与されるレチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物(例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など)により惹起される外因的なビタミンA過剰症の治療及び/又は予防に有用である。

【0017】また、本発明の化合物は、レチノイドの生理活性発現を調節する作用を有しているので、それ自体を単独で、又は他のレチノイドや制ガン剤と組み合わせることで、白血病などの癌を治療することが可能である。さらに、本発明の化合物は、細胞の核内

に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evan s, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレセプターに結合して生理活性を発現する物質、例えば、ステロイド化合物、ビタミンD<sub>3</sub>などのビタミンD化合物、又はチロキシンなどの作用を抑制することができるので、これらの物質の生理活性発現の調節に用いることもできる。

【0018】このような核内レセプターとして、例えば、活性ビタミンD<sub>3</sub>の核内レセプター、脂肪代謝に関与する PPAR、チロキシンレセプター、及びCOUPなどが知られているが(以上のレセプターについて、Mange Isdor f, D.J. and Evans, R. M., Cell, 83, pp.841-850, 1995を参照のこと)、これらのレセプターは、いずれも、レチノイン酸レセプターX (RXR) に結合して上記生理活性物質の作用を発現させることが明らかにされている。本発明の化合物は、レチノイン酸レセプターX (RXR) に結合してこれらの核内レセプターが関与する生物作用を制御する作用を有している。例えば、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患、例えば、糖尿病、動脈硬化症、骨疾患、リウマチ、又は免疫性疾患などの疾患を予防及び/又は治療することが可能である。

【0019】本発明の化合物は、それ自体を医薬として投与してもよいが、一般的には、当業者に周知の方法によって経口用あるいは非経口用の医薬組成物を製造して投与することが好ましい。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、及び貼付剤等を挙げることができる。上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【0020】本発明の医薬の投与量は特に限定されず、予防または治療の目的、治療対象となるレチノイド過剰症、糖尿病、癌などの疾患の症状や患者の年齢などの諸条件に応じて、適宜の投与量が容易に選択できる。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ~1,000 mg程度の範囲で用いることができる。以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

#### 【0021】

##### 【実施例】

例1：原料化合物[メチル 4-[5H-5- メチル-7,8-(2,5-

ジメチル-2,5- ヘキサノ) ジベンゾ[b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエート] の製造

上記の製造スキームにおいて原料化合物として用いるメチル 4-[5H-5- メチル-7,8-(2,5-ジメチル-2,5- ヘキサノ) ジベンゾ[b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエート(スキーム中の化合物1)を以下のようにして合成した。6-ブロモ-1,2,3,4- テトラヒドロ-1,1,4,4- テトラメチルナフタレン 2.30 g(8.61 mmol), o- ニトロアニリン 4.30 g (31.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 4.30 g (31.2 mmol), CuI 347 mg にキシレン 40 mlを加え、24時間加熱環流した。減圧下にキシレンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:n-ヘキサン=1:50)で精製した。ヘキサンより再結晶して目的物を得た(2.33 g, 84%)。

<sup>1</sup>H-NMR CDCl<sub>3</sub> 9.49(s, 1H), 8.20(dd, 1H, 8.4Hz, 1.5Hz), 7.33(d, 2H, 8.4Hz), 7.20(dd, 1H, 8.8Hz, 1.1Hz), 7.18(d, 1H, 2.2Hz), 7.04(dd, 1H, 8.4Hz, 2.2Hz), 6.73(m, 1H), 1.71(s, 4H), 1.30(s, 6H), 1.28(s, 6H)

【0022】NaH (60% in oil) 246 mg (6.16 mmol, 1.5 eq) をn-ヘキサンで洗い、乾燥させた。上記化合物 1.33 g (4.10 mmol) を 30 mlのDMF に溶解して加え、室温で30分間攪拌した。この混合物に CH<sub>3</sub>I 0.51 ml (8.20 mmol) を加えて3時間攪拌した。反応液を氷水にあけてジクロルメタンで抽出し、有機相を水、飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:n-ヘキサン=1:40)で精製し、目的物を得た (1.39 g, 100%)。

<sup>1</sup>H-NMR CDCl<sub>3</sub> 7.81(dd, 1H, 8.1Hz, 1.5Hz), 7.53(m, 1H), 7.34(dd, 1H, 8.1Hz, 1.5Hz), 7.19(m, 1H), 7.14(d, 1H, 8.4Hz), 6.67(d, 1H, 2.6Hz), 6.61(dd, 1H, 8.4Hz, 2.6Hz), 3.29(s, 3H), 1.63(s, 4H), 1.23(s, 6H), 1.18(s, 6H)

【0023】上記化合物 1.41 g (4.17 mmol) を水 20 ml及びエタノール40 mlに懸濁し、濃塩酸 6.0 mlを加えた。この混合物に鉄粉 2.2 gを加えて30分間加熱還流した。反応液を濾過して固形の鉄粉を除き、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄して乾燥し、溶媒を減圧留去して目的物を得た (1.25 g, 99%)。

<sup>1</sup>H-NMR CDCl<sub>3</sub> 7.11(d, 1H, 8.8Hz), 7.06(m, 2H), 6.81(dd, 1H, 8.1Hz, 1.5Hz), 6.75(m, 1H), 6.61(d, 1H, 2.6Hz), 6.44(dd, 1H, 8.4Hz, 2.6Hz), 3.82(brs, 2H), 3.18(s, 3H), 1.65(s, 4H), 1.23(s, 6H), 1.23(s, 6H)

【0024】上記化合物 1.25 g (4.06 mmol) を乾燥ベンゼン 25 mlに溶解し、ピリジン 0.5 mlを加えた。テレフタル酸モノメチルエステルクロライド 966 mg (4.87 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に氷水及び希塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥

後に溶媒を減圧留去して粗生成物 2.10 g を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:n-ヘキサン=1:20) で精製して目的物を得た (1.72 g, 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.57(dd, 1H, 8.1Hz, 1.5Hz), 8.45(s, 1H), 7.99(d, 2H, 8.8Hz), 7.45(d, 2H, 8.8Hz), 7.32(m, 1H), 7.18-7.26(m, 2H), 6.68(d, 1H, 2.6Hz), 6.60(dd, 1H, 8.4Hz, 2.6Hz), 3.93(s, 3H), 3.31(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.24(s, 6H), 1.16(s, 6H)

【0025】上記化合物 1.72 g (3.65 mmol) にポリリン酸 15.8 g を加えて 110℃で2時間40分攪拌した。反応液に水を加えてジクロルメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去して得られる残渣を乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:n-ヘキサン=1:30) で精製してメチル 4-[5H-5-メチル-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエートを得た (1.41 g, 86%)。m.p. 238 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.07(d, 2H, 8.8Hz), 7.88(d, 2H, 8.4Hz), 7.31(dd, 1H, 7.7Hz, 1.8Hz), 7.15(m, 1H), 7.09(m, 1H), 6.98(dd, 1H, 6.6Hz, 1.8Hz), 6.92(s, 1H), 6.87(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.26(s, 3H), 1.63(m, 4H), 1.32(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.04(s, 3H) Anal. Calc. for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C:79.61, H:7.13, N:6.19; Found C:79.56, H:7.27, N:6.12

【0026】例2: 4H-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] 安息香酸(HX711)の製造  
例1で製造したメチル 4-[5H-5-メチル-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエート 206.9 mg (0.46 mmol) を 5ml の CH<sub>3</sub>OH、15 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、95% NaBH<sub>3</sub>CN 289 mg (4.6 mmol, 10eq)、TFA 0.1 ml を加え、室温で 20 分間攪拌した。NaBH<sub>3</sub>CN 216 mg (3.4 mmol)、TFA 0.5 ml を追加して 1 時間30分攪拌した。NaBH<sub>3</sub>CN 138 mg (2.2 mmol) を追加し、2 時間45分攪拌した後、反応混合物に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去してメチル 4-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエート (化合物2) を得た (187.9 mg, 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.97(d, 2H, 8.4Hz), 7.40(d, 2H, 8.1Hz), 6.93(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.86(dd, 1H, 7.7Hz, 1.5Hz), 6.75(m, 1H), 6.70(m, 1H), 6.59(dd, 1H, 7.3Hz, 1.8Hz), 5.63(s, 1H), 4.38(brs, 1H), 3.90(s, 3H), 2.96(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.25(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.15(s, 3H)

【0027】メチル 4-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエート

NaH 12 mg (0.29 mmol, 3 eq) をヘキサンで洗い、DMF

1 ml に懸濁した。メチル 4-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] ベンゾエート 43.7 mg (0.096 mmol) を 4 ml の DMF に溶解して上記懸濁液に加え、室温で 10 分間攪拌した。その後、CH<sub>3</sub>I 0.03 ml (0.48 mmol, 5 eq) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水にあげて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、水洗後、有機相を乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:40-1:20) で精製して、11 mg (24%) の本発明化合物 (化合物3: R<sup>1</sup>=メチル, R<sup>4</sup>=メチルの化合物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.86(d, 2H, 8.4Hz), 7.22(d, 2H, 8.1Hz), 6.97(s, 1H), 6.92(dd, 1H, 8.1Hz, 1.5Hz), 6.90(s, 1H), 6.87(td, 1H, 15.3Hz, 1.5Hz), 6.80(td, 1H, 15.3Hz, 1.5Hz), 6.72(dd, 1H, 8.1Hz, 1.5Hz), 3.87(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.98(s, 3H), 1.63(m, 4H), 1.26(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.14(s, 3H)

【0028】上記エステル体 10.2 mg (0.022 mmol) を EtOH 3 ml 及び 2N NaOH 1 ml の混合物に懸濁して 1 時間加熱還流した。その後、反応液を 2N HCl で酸性にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で洗浄して乾燥した後、溶媒を留去して 4-[5H-10,11-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5,11-ジメチルジベンゾ [b,e] ジアゼピン-10-イル] 安息香酸(HX711, 9.2 mg, 92%)。EtOH-H<sub>2</sub>O より再結晶して精製体を得た。3.9 mg, mp 230 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.91(d, 2H, 8.4Hz), 7.25(d, 2H, 8.4Hz), 6.99(s, 1H), 6.91(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.86(dd, 1H, 7.3Hz, 1.5Hz), 6.79(td, 1H, 14.8Hz, 1.5Hz), 6.73(dd, 1H, 7.3Hz, 1.5Hz), 3.01(s, 3H), 2.99(s, 3H), 1.63(m, 4H), 1.26(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.16(s, 3H)

Anal. Calc. for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C:79.26, H:7.54, N:6.16; Found C:79.10, H:7.48, N:5.92

【0029】例3: 本発明の化合物のレチノイド・アンタゴニスト作用

Eyrolles ら (Eyrolles et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1508-1517, 1994) の方法に従って、レチノイド [Am80: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル] 安息香酸] の細胞分化誘導作用に対する例2の化合物 (HX711) のアンタゴニスト作用を検討した。前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 に対する Am80 の細胞分化誘導能を例2の化合物の存在下及び非存在下で測定し、顆粒球系細胞への分化の程度を核の形態観察及びニトロブルーテトラゾリウム (NBT) の還元能を測定することにより判定した。結果を表1に示す。表中、Am80の濃度は濃度 (M) の対数値で示しており、0 は HX711 無添加 (Am80のみ) の結果を示し、 $1.1 \times 10^{-7}$ ,  $3.3 \times 10^{-7}$ , 及び  $1.0 \times 10^{-6}$  は、それぞれ Am80 に添加した HX711 の濃度 (M) を示す。なお、細

11

12

胞分化の程度は全細胞数に対する分化細胞の割合(%)で示した。

【0030】

【表1】

Am80濃度	0	$1.1 \times 10^{-7}$	$3.3 \times 10^{-7}$	$1.0 \times 10^{-6}$
-9.50	30.0%	11.0%	2.5%	1.0%
-9.00	64.0	48.0	15.0	5.0

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/55

識別記号

A D D

A D P

A D U

A E D

F I

A61K 31/55

A D D

A D P

A D U

A E D

-8.50	72.0	69.0	40.0	15.0
-8.00	71.0	71.0	43.0	19.0

【0031】

【発明の効果】本発明の化合物は、レチノイン酸などのレチノイドに対して拮抗的に作用する性質を有しており、ビタミンA過剰症、癌、糖尿病などの疾患の予防や治療に用いる医薬の有効成分として有用である。